

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

929

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri HAYS

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 juin 1929, à Scaër (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 3 novembre 1958

Etude parallèle de résultats
de sérologie traditionnelle de réagine
et de
recherche d'immobilisine dans la syphilis

Président : M. F.-P. MERKLEN, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : HAYS

Prénom : HENRI

Date de soutenance : 3 novembre 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

HAYS (HENRI) — Etude parallèle de résultats de sérologie traditionnelle de réagine et de recherche d'immobilisine dans la syphilis. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

HAYS (HENRI) — Etude parallèle de résultats de sérologie traditionnelle de réagine et de recherche d'immobilisine dans la syphilis. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

HAYS (HENRI) — Etude parallèle de résultats de sérologie traditionnelle de réagine et de recherche d'immobilisine dans la syphilis. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

HAYS (HENRI) — Etude parallèle de résultats de sérologie traditionnelle de réagine et de recherche d'immobilisine dans la syphilis. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Henri HAYS

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 juin 1929, à Scaër (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le 3 novembre 1958

Etude parallèle de résultats
de sérologie traditionnelle de réagine
et de
recherche d'immobilisine dans la syphilis

Président : M. F.-P. MERKLEN, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale		JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais	DE GENNES (L.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SOUlié (P.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	BAUDELLOCQUE
	PORT-ROYAL
	TARNIER
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	RENARD (G.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MARIE (J.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LELONG (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	SÈNÈQUE (J.)
Clinique urologique (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	FEY (B.)
Embryologie	DJOURNO (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GIROUD (A.)
Histologie	N...
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	DEPARIS (M.)
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
Médecine du Travail	JOANNON (P.)
Médecine légale	DESOLLE (H.)
Parasitologie	PIÉDELIÈVRE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	LENÈGRE (J.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie et matière médicale	GARCIN (R.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BINET (L.)
Physique médicale	BARGETON (D.)
Radiologie médicale	DOGNON (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL (J.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL (C.)
	COUINAUD (C.)
	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>
	BUSSER (F.)
	GOUYGOU (Ch.)
	ORCEL (L.)
	PAILLAS (J.)

MM.

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	BARBIER (P.)
	CHRISTOL (D.)
	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
	POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
	SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie . .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . . .	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LCEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHE (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie- Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . .	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale . . .	LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADIRO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)		BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique psychiatrique	
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F.P. MERKLEN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux
Croix de Guerre

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. DUCOURTIOUX

En hommage de reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. MIKOL

Qui me guida de ses conseils éclairés pour ce travail.

HISTORIQUE

C'est WASSERMANN qui inaugura, en 1906, le séro-diagnostic de la syphilis, avec NEISSER et BRUCK, appliquant à cette maladie la méthode de *fixation du complément* de Bordet et Gengou (1901) pour la recherche de sensibilisatrices spécifiques. A défaut d'émulsions microbiennes, il eut l'idée d'utiliser comme antigènes des extraits aqueux d'organes riches en tréponèmes, tels que le foie de fœtus hérédosyphilitiques.

La nouvelle réaction donna tout de suite des résultats satisfaisants, que CITRON présenta au Congrès de Berlin en 1907. Mais, dès la même année, des objections sur son principe se firent jour : LEVADITI et ses collaborateurs démontrèrent que l'on pouvait remplacer, dans la préparation de l'antigène, le foie syphilitique par du foie normal et les extraits aqueux par des extraits alcooliques mis en suspension dans du sérum physiologique. Les substances actives de l'antigène ne possédaient donc aucune spécificité bactériologique et la réaction de Wassermann, à la différence de celle de Bordet et Gengou, ne pouvait plus être considérée comme une réaction bactérienne étroitement spécifique.

Sa valeur pratique n'en fut pas moins confirmée de tous côtés et elle devint l'auxiliaire indispensable de la syphiligraphie.

D'importantes améliorations furent de bonne heure apportées à la technique : méthode simplifiée de Hecht au sérum frais (1909), antigènes purifiés de Noguchi (1911), méthode quantitative de Calmette et Massol (1911). Des perfectionnements plus récents ont encore été réalisés avec les techniques de Debains, de Demanche, de Kolmer.

D'autres méthodes de séro-diagnostic furent parallèlement mises en œuvre : KLAUS, en 1897, puis NICOLLE et BORDET, avaient remarqué que les antisérums ont la propriété de précipiter en présence des antigènes microbiens ou toxiques correspondants. MICHAELIS, en 1907, eut l'idée de rechercher une éventuelle précipitation des sérums syphilitiques en présence des antigènes utilisées par WASSERMANN. JACOBSTAHL (1909), TERUUCHI et TOYODA (1910), BRUCK et HIDAKA (1911), constatèrent en effet une floculation dans quelques cas, mais leurs expériences restèrent de simples curiosités.

Ce n'est qu'en 1917-1918 que les réactions de *floculation* entrèrent dans le domaine pratique, grâce aux travaux poursuivis simultanément en Allemagne par MEINICKE, par SACHS et GEORGI, et, en France, par Arthur VERNES. Leurs progrès furent rapides et, dès 1928, elles occupèrent une place prépondérante dans l'arsenal sérologique, avec les réactions de MEINICKE, de KAHN, de KLINE, de HINTON, et celles, plus récentes, de MAZZINI, du V D R L, de REIN-BOSSAK.

Enregistrés dans une série de conférences internationales (Londres en 1921, Paris en 1922, Copenhague en 1923 et en 1928, Montevideo en 1930), les progrès successifs furent consiqués dans un rapport publié en 1932 par le Comité d'Hygiène de la Société des Nations. Ce rapport mit en lumière, tout en prônant la supériorité de certaines réactions de floculation, la nécessité de ne jamais limiter l'investigation sérologique à une seule méthode, fût-elle habituellement la meilleure, mais de pratiquer toujours au moins une réaction de fixation du complément et une réaction de floculation. C'est la méthode des « réactions multiples », qu'un arrêté ministériel (1947, révisé en 1952) rend obligatoire en France.

Ainsi, de 1906 jusqu'à ces dernières années, le diagnostic sérologique de la syphilis repose uniquement sur des *antigènes empiriques*. Les modifications jusqu'alors envisagées reposent sur des modalités techniques différentes et sur la purification de l'antigène. C'est l'extrait alcoolique de cœur de bœuf qui fut d'abord utilisé. En 1941, Miss Mary PANGBORN

rapporte à une lécithine impure l'activité antigénique des lipoïdes utilisés. Elle individualise dans les impuretés un phospholipide qu'elle dénomme *cardiolipine* et qui, peu actif quand il est isolé, devient sérologiquement utilisable si on l'associe à la lécithine. Pour constituer un antigène de sensibilité satisfaisante, cardiolipine et lécithine doivent être associées au cholestérol, dans des rapports bien déterminés, différents pour chaque réaction.

En 1949, R.A. NELSON et M.M. MAYER ouvrent une voie nouvelle. La mise au point d'un milieu de survie synthétique permet de conserver, pendant quelques jours, des *tréponèmes vivants* et mobiles.

Ils montrent que le sérum syphilitique possède la propriété d'immobiliser les tréponèmes en présence de complément et qu'il contient un véritable anticorps spécifique, l'*immobilisine*, différent de la *réagine* de Wassermann (terme volontairement imprécis, qui désigne les anticorps décelés par les réactions sérologiques classiques).

Cette constatation, rapidement confirmée, la sérologie des tréponématoses entre en possession d'une réaction immunologique étroitement spécifique, ce qui lui faisait jusqu'alors défaut.

RÉACTIONS SÉROLOGIQUES DE LA SYPHILIS

I. — LES REACTIONS D'HEMOLYSE

Elles nécessitent la mise en œuvre de cinq facteurs : sérum, antigène, complément, globules rouges, sérum anti-globules.

1) AU SÉRUM CHAUFFÉ :

Elles permettent l'emploi de facteurs tous les cinq d'origine distincte, d'activité et de doses connues. Le sérum étudié doit être préalablement porté à 56°C pour détruire son complément. Le type en est la réaction de Wassermann.

La technique de Demanche, utilisée avec un antigène artificiel à base de cardiolipine est habituellement employée dans le service. La fixation du complément a lieu à la température du laboratoire en quarante-cinq minutes. La quantité de sérum inactivé qui entre dans la réaction étant faible, l'action de l'hémolysine qu'il apporte est négligeable par rapport à l'activité du sérum anti-mouton. Les résultats sont exprimés ici selon l'échelle de Vernes, de H0 pour les réactions positives, à H8 pour les réactions négatives.

2) AU SÉRUM FRAIS :

La réaction de Hecht utilise la propriété du sérum humain de contenir normalement du complément et des hémolysines anti-mouton. Mais ces pouvoirs hémolytique et alexique étant des plus variables, elle doit être abandonnée.

II. — LES REACTIONS DE FLOCCULATION

La réaction de Kahn utilise comme antigène un extrait alcoolique concentré de poudre de cœur de bœuf, épuisé par l'éther, puis additionné de cholestérol.

Les réactions de Kline, du V D R L, de Rein-Bossak sont des réactions de micro-agglutination sur lame, utilisant l'antigène à la cardioline de M. Pangborn.

Leur expression qualitative se fait par croix : +, ++, +++, +++++, suivant l'intensité croissante de la floculation ou de la micro-agglutination.

Leur expression quantitative se fait en « dils » : 2 dils, 4 dils, 8 dils, représentant une floculation encore nette pour une dilution maximum et limite du sérum examiné à 1/2, à 1/4, à 1/8...

III. — LE TEST D'IMMOBILISATION DES TREPONEMES (T I T) DE NELSON

La mise au point, par NELSON, d'un milieu de survie permet l'emploi comme antigène d'une suspension même de tréponèmes vivants et confère à la réaction un caractère de spécificité authentique. L'immobilisation spécifique des tréponèmes pathogènes n'a lieu qu'en présence de complément : il faut donc ajouter systématiquement du sérum de cobaye à la suspension antigénique et au sérum inactivé à tester. L'immobilisation est contrôlée par un témoin sans complément. L'immobilisation spécifique s'exprime par rapport à l'immobilisation non spécifique, toujours possible au moins partiellement dans le tube témoin.

De très nombreux travaux semblent confirmer la haute spécificité de cette réaction. Elle ne serait jamais positive en dehors des tréponématoses.

Cependant, certains sérums déterminent parfois une immobilisation non spécifique en tube témoin, peut-être même en dehors de toute médication tréponémicide (pénicilline, tétracyclines), ou de toute autre cause apparente : dans ces cas l'interprétation du test est impossible. Quoi qu'il en soit, les arguments statistiques autorisent, dans la très grande majorité des cas, à utiliser le T I T comme référence de positivité ou de négativité de la sérologie de la syphilis.

Sont considérés comme négatifs les sérums donnant une immobilisation spécifique inférieure à 20 % et comme positifs ceux donnant une immobilisation spécifique supérieure à 50 %. Entre 20 et 50 % se situe un intervalle ne permettant aucune conclusion.

Dans notre travail, les réactions utilisées seront toujours indiquées dans l'ordre suivant et notées ainsi :

B W Demanche (à la cardiolipine)	en échelle d'hémolyse	H8 à H0
Kahn	qualitatif	— à + + + +
V D R L	quantitatif	— puis en dils
Kline	quantitatif	— puis en dils
Rein-Bossak	quantitatif	— puis en dils
T I T	qualitatif	0 à 100 %

Réactions d'hémolyse et de floculation ont été effectuées au Laboratoire Brocq du Service du Professeur F.P. MERKLEN à l'Hôpital Saint-Louis grâce à l'active compétence de Mlle M. BIZON, avec les antigènes cardiolipidiques de l'Institut Pasteur de Paris pour les réaction d'hémolyse et de micro-agglutination sur lame (V D R L et Kline), l'antigène d'origine ou parfois, à défaut, l'antigène de Kline de l'Institut Pasteur pour le Rein-Bossak, l'antigène de l'Institut Fournier pour la réaction de Kahn. Les tests d'immobilisation tréponémique ont été réalisés à Paris aux Laboratoires de Saint-Lazare, puis de l'Hôpital Saint-Louis, parfois à celui de l'Institut Fournier.

PLAN D'ÉTUDE

Nous étudions dans les chapitres suivants les dossiers de 533 sujets, recueillis dans le Service du Professeur F.P. MERKLEN, et pour qui ont été pratiquées des recherches parallèles de réagine et d'immobilisine, soit dans un but diagnostique, soit au cours de la surveillance d'une syphilis traitée.

Du 1^{er} janvier 1955 au 30 juin 1958 ont été pratiqués 564 tests d'immobilisation des tréponèmes (T I T). 31 de ces tests ayant été effectués chez des sujets suivis ensuite en dispensaires de ville, ou hospitalisés dans un autre service, ou encore non revus après un contrôle unique, n'ont pu être utilisés.

Sur 533 T I T retenus, 95 concernent des syphilis primaires, 30 des syphilis secondaires, 9 des syphilis tardives, 3 des syphilis congénitales, 346 des découvertes sérologiques fortuites.

Ces chiffres ne sont pas en rapport direct avec le pourcentage des syphilis suivies dans le service, ce test coûteux et le plus souvent superflu, n'étant pas demandé systématiquement dans toute syphilis, mais seulement à propos d'un certain nombre de cas posant des problèmes que ne suffisent pas à résoudre avec certitude la clinique et la sérologie traditionnelle. L'intérêt du T I T se manifeste surtout dans les syphilis asymptomatiques et d'authenticité discutable.

Ces 533 tests retenus ne correspondent pas d'ailleurs forcément à des syphilis diagnostiquées après le 1^{er} janvier 1955. Nombre d'entre elles étaient déjà antérieurement suivies.

CHAPITRE I

Étude comparative de la sérologie de réagine et du T.I.T. dans la syphilis clinique récente

I. — AVANT TRAITEMENT

Les réponses de la sérologie traditionnelle varient suivant les cas.

Une étude sérologique portant sur 91 *chancres* avant traitement, pratiquée antérieurement dans le service et portant aussi sur la réaction de Demanche avec un antigène cardiolipidique, la réaction de Kahn-standard et les micro-réactions du V D R L, de Kline, de Rein-Bossak (voir *Thèse* C. MIKOL, 1955), avait donné des résultats très sensiblement analogues à ceux publiés par de nombreux auteurs, avec :

- 14 réponses totalement négatives (15,4 %);
- 32 réponses dissociées (35,1 %);
- 45 réponses positives aux cinq réactions (49,5 %).

Sur les 32 réponses dissociées :

— 4 avaient une réaction d'hémolyse douteuse et 9 une réaction d'hémolyse négative avec des réactions de floculation positives (14,3 %).

— 4 avaient une réaction d'hémolyse et une réaction de Kahn négatives avec des micro-réactions positives (4,4 %).

Les réponses restantes montraient des dissociations variées, mais avec réaction de Rein-Bossak une seule fois négative; après elle, se classent, par sensibilité décroissante, la réaction de Kline-standard à la cardiolipine, la réaction du V D R L, la réaction de Kahn et la réaction d'hémolyse.

1° A LA PÉRIODE PRÉSÉROLOGIQUE DU CHANCRE.

Dans notre propre étude, sur 11 cas, n'a jamais été mise en évidence la présence d'immobilisine.

Il convient de noter que le diagnostic repose essentiellement à ce stade sur la clinique et l'examen microscopique à fond noir. Nous verrons que la mise en œuvre immédiate du traitement modifie, suivant sa précocité, les données ultérieures de la sérologie.

2° SYPHILIS PRIMO-SECONDAIRE AVEC SÉROLOGIE DE RÉAGINE POSITIVE.

Le trop petit nombre de T I T pratiqués à la période clinique, précoce, de la syphilis ne nous permet pas de juger, sur des arguments statistiques insuffisants, de la date précise d'apparition de l'immobilisine. Il est admis qu'elle suit de dix à quinze jours la positivation de la sérologie classique et que le T I T est à 100 % au quarante-cinquième jour du chancre.

Il faut donc savoir ne pas tenir compte de ces discordances dues à la différence qui existe entre les délais respectifs d'apparition de la réagine et de l'immobilisine, au cours des premières semaines de l'infection tréponémique.

Le diagnostic de la syphilis primo-secondaire se fait essentiellement sur des arguments cliniques, anamnestiques, l'ultramicroscope et la sérologie traditionnelle, plus particulièrement sur les réactions quantitatives. Le titre des réactions de Kahn, du V D R L, de Kline, de Rein-Bossak, s'élève rapidement dans la syphilis récente.

II. — APRES TRAITEMENT

L'intérêt du TIT dans la syphilis récente traitée est essentiellement d'ordre *pronostique* et le plus souvent tardif, sa négativité étant un argument de guérison.

1° TRAITEMENT INSTITUÉ EN PÉRIODE PRÉSÉROLOGIQUE DU CHANCRE (1).

a) Dans certains cas, la positivité des réactions classiques peut ne pas apparaître :

OBSERVATION N° 1 : C... Jean.

Chancre du prépuce en octobre 1956, avec adénopathies inguinales. Recherche de tréponèmes sur fond noir positive. Traitement immédiatement institué : spiramycine 24 g, puis pénicilline 6 millions d'unités, puis bismuth en plusieurs séries de consolidation.

8 octobre 1956 :	H8	—	—	—	—	Ultra-microscope négatif
22 octobre 1956 :	H8	—	—	—	—	
20 avril 1957 :	H8	—	—	—	—	
7 septembre 1957 :	H8	—	—	—	—	TIT 0 %

Ainsi, neuf mois après le début du chancre, il est permis d'envisager la guérison.

b) Dans certains cas apparaissent des positivités *transitoires* de la sérologie lipidique :

OBSERVATION N° 2 : R... Paul.

Chancre du prépuce apparu le 10 octobre 1954. Le 16 octobre, à l'ultra-microscope, l'examen est positif. Traitement : oxytétracycline 24 g, pénicilline 6 millions, bismuth en plusieurs séries de consolidation.

16 octobre 1954 :	H8	—	—	—	—
20 octobre 1954 :	H8	—	—	+	+
25 octobre 1954 :	H8	+++	—	±	+

(1) Les réactions utilisées sont indiquées dans l'ordre suivant : Hémolyse, Kahn, V D R L, Kline, Rein-Bossak et test de Nelson.

1 ^{er} février 1955 :	H8	—	—	—	—	
24 janvier 1956 :	H8	—	—	—	—	
18 mars 1957 :	H8	—	—	—	—	T I T 0 %

OBSERVATION N° 3 : L... André.

Chancre du gland apparu le 9 août 1955, examen à l'ultra-microscope positif. Traitement : tétracycline 16 g, pénicilline 6 millions —, bis-muth — — —.

17 août 1955 :	H8	—	—	—	—	
22 août 1955 :	H8	++	2	1	2	
1 ^{er} septembre 1956 :	H0	++++	16	16	32	
4 novembre 1956 :	H8	—	—	—	—	T I T 0 %
26 juin 1957 :	H8	—	—	—	—	T I T 0 %

La surveillance sérologique de ces malades, au nombre de 31, enregistra 31 fois une *négativation* complète de la sérologie de réagine.

- 16 fois avant six mois d'évolution.
- 9 fois entre six et huit mois.
- 4 fois entre huit mois et un an.
- 2 fois entre un an et quatorze mois.

Le T I T fut pratiqué 12 fois au cours de la première année à titre de contrôle ; il fut 12 fois sur 12 inférieur à 20 % (4 fois à 0 % ; 4 fois à 4 % ; 1 fois à 8 % ; 3 fois à 17 %).

Le T I T fut pratiqué 14 fois entre une et deux années d'évolution : il fut 13 fois sur 14 inférieur à 20 % (10 fois à 0 % ; 2 fois à 4 % ; 1 fois à 9 %). Il fut 1 fois sur 14 entre 20 et 50 % (à 38 %).

Le T I T fut pratiqué 5 fois à titre de contrôle entre deux et trois années d'évolution : il fut 5 fois sur 5 inférieur à 20 % (3 fois à 10 % ; 1 fois à 5 % ; 1 fois à 17 %).

Au total, dans 31 cas de syphilis traitée dès la période pré-sérologique, le T I T ne s'est jamais avéré positif, concordant en cela avec la négativation de la sérologie de réagine.

Il a présenté parfois quelques crochets, inférieurs à 50 %, dépassant une seule fois la limite de 20 % (soit 38 %).

2° TRAITEMENT INSTITUÉ EN PÉRIODE SÉROLOGIQUE.

Une étude antérieure, faite dans le service à propos de 80 cas de syphilis primo-secondaire (*Thèse C. MIKOL, 1955*), a montré que, sous l'influence du traitement, les réactions aux antigènes lipidiques qui sont apparues les premières et qui ont été les plus intenses, disparaissent les dernières. Après un traitement qui comportait un million d'unités quotidien de pénicilline pendant quinze jours, puis des séries de vingt injections bi-hebdomadaires de bismuth séparées par des intervalles de trois semaines, le temps moyen de négativation était de : 4 mois pour la réaction de Demanche avec un antigène cardio-lipidique ; 5 mois 1/2 pour la réaction de Kahn ; 6 mois pour la réaction du V D R L ; 7 mois 1/2 pour la réaction de Kline ; 8 mois pour la réaction de Rein-Bossak.

Ont été pratiqués 99 TIT pour surveillance de sujets syphilitiques traités dès la période primo-secondaire avec sérologie de réagine positive.

Il convient de souligner qu'un certain nombre de ces sujets ont reçu un traitement de type « ancien » sans antibiotique, le TIT ayant été dans ces cas pratiqué à titre de contrôle tardif ; le TIT se révèle alors fréquemment positif ou non concluant ; nous n'en retiendrons que quelques exemples.

Dans la suite de notre étude, nous éliminerons les cas où le traitement a été manifestement mal suivi par le malade, pour n'envisager que les syphilis correctement traitées depuis l'ère des antibiotiques.

a) Voici, à titre d'exemple, quelques cas de syphilis *traitées sans antibiotiques* à la période précoce :

OBSERVATION N° 4 : D... Maurice.

Chancre en mai 1945, régulièrement traité par séries de bismuth.

20 avril 1948 :	H8	—	—	—	—	
14 septembre 1948 :	H8	—	—	—	—	
2 décembre 1949 :	H8	—	—	—	—	
27 avril 1956 :	H8	—	—	—	+	TIT 100 %

OBSERVATION N° 5 : *B... Denise.*

Chancre en 1945. Traitement régulier par novar, sulfar, bismuth, arquéritol. Dernière série en 1948.

Sérologie classique négative dès 1945.

24 janvier 1956 : H8 — — — — TIT 100 %

OBSERVATION N° 6 : *R... Jean.*

Chancre en 1946. Traitement par novar, puis trois séries de bismuth.

En 1947, pénicilline 2.400.000 unités, puis séries régulières de bismuth.

18 février 1956 : H8 ++ 2 2 2 TIT 100 %

OBSERVATION N° 7 : *D... Paul.*

Chancre en 1944. Traitement régulier par cyanure, novar, bismuth.

Dès 1945, négativation de la sérologie de réagine.

En 1950, reçoit 15 millions d'unités de pénicilline-retard, « de consolidation ».

7 mai 1956 : TIT 50 %

OBSERVATION N° 8 : *T... Ajop.*

Chancre en 1948, Traitement régulier par cyanure, novar, puis bismuth.

Sérologie de réagine négative depuis 1954.

Toujours négative aux contrôles bi-annuels ultérieurs.

12 novembre 1956 : TIT 46 %

b) Dans la statistique ci-dessous, nous avons retenu seulement, pour avoir un groupe homogène, 82 cas de syphilis primo-secondaire pour lesquels un TIT a été pratiqué *après traitement antibiotique d'attaque*. Rappelons que, dans la grande majorité des cas, ce contrôle n'est pas jugé indispensable : la diminution du titre des réactions quantitatives, puis la négativation complète, dans les délais habituels, de la sérologie classique qualitative, apporterait une garantie suffisante. Sur 82 TIT :

- 73 ont été négatifs, inférieurs à 20 % (89,1 %);
- 5 ont été positifs, supérieurs à 80 % (6,1 %);
- 4 ont été non concluants, entre 20 ou 50 % (4,8 %).

Ont eu des T I T non concluants :

OBSERVATION N° 9 : S... Noël.

Chancre en mars 1954. Traitement : oxytétracycline, pénicilline 6 millions d'unités, bismuth en séries régulières.

13 mars 1954 :	H0	+++	8	16	8	
19 septembre 1955 :	H8	—	—	—	—	T I T 38 %

OBSERVATION N° 10 : R... Paul.

Roséole en juillet 1953. Même schéma thérapeutique : oxytétracycline, pénicilline, bismuth.

14 juillet 1953 :	H0	+++	16	32	64	
26 novembre 1954 :	H8	—	—	—	—	
25 septembre 1956 :	H8	—	—	—	—	T I T 25 %

OBSERVATION N° 11 : G... Octavie.

Chancre en mai 1953. Même schéma thérapeutique.

1 ^{er} mai 1953 :	H0	+++	32	32	64	
25 février 1955 :	H8	—	—	—	—	T I T 28 %
24 février 1956 :	H8	—	—	—	—	T I T 5 %

OBSERVATION N° 12 : T.-S... Jean.

Chancre en mars 1948. Traitement : pénicilline 1 million d'unités, puis novar et bismuth en séries régulières jusqu'en 1952.

4 février 1957 :	H8	—	—	—	—	T I T 25 %
------------------	----	---	---	---	---	------------

(9 ans après chancre)

Il semble que ces T I T non concluants, dans le cours de l'évolution d'une syphilis correctement traitée, correspondent à des pourcentages *transitoires de tests* d'immobilisation en voie de négativation. Ainsi, chez la malade suivante la disparition totale de l'immobilisine est obtenue en un an :

OBSERVATION N° 13 : S... Andrée.

Roséole en janvier 1957. Traitement : pénicilline-retard (P A M) 15 millions d'unités, puis bismuth en séries régulières.

11 janvier 1957 :	H0	+++	32	32	64	T I T 100 %
11 février 1957 :	H8	++	2	4	4	
17 janvier 1958 :	H8	—	—	—	—	T I T 0 %

Dans certains cas, le T I T est demeuré franchement positif :

OBSERVATION N° 14 : *W... Maurice.*

Lésions érythémato-papuleuses, arrondies, siégeant aux organes génitaux (syphilis secondaire). Traitement : oxytétracycline, pénicilline, bismuth suivant le schéma thérapeutique habituel.

17 juillet 1953 :	H0	+++	16	32	64	
8 mars 1955 :	H8	—	—	—	++	
18 mai 1955 :	H8	—	—	±	1	T I T 93 %

OBSERVATION N° 15 : *N... Amar.*

Lésions cutanées et muqueuses de syphilis secondaire. Même traitement que le précédent.

24 mai 1953 :	H0	+++	16	32	64	
27 août 1956 :	H8	—	—	+	+	
13 juin 1957 :						T I T 96 %

OBSERVATION N° 16 : *B... Jeanine.*

Chancre en 1948. Traitement : pénicilline 2.400.000 unités, puis séries régulières de bismuth.

21 juin 1949 :	H8	—	—	—	—	
13 février 1955 :	H8	—	—	—	—	T I T 88 %

OBSERVATION N° 17 : *B... Albert.*

Chancres multiples du gland en 1948. Traitement : pénicilline 4.800.000 unités, puis novar, bismuth en séries régulières.

5 décembre 1955 :	H8	—	—	—	—	T I T 88 %
-------------------	----	---	---	---	---	------------

OBSERVATION N° 18 : *R... Adolphe.*

En 1953, lésion suspecte de la face supérieure du gland. L'examen microscopique à fond noir s'avère négatif. La sérologie est alors :

H8	—	—	±	+
----	---	---	---	---

Le traitement est aussitôt mis en œuvre devant cette « positivation débutante des micro réactions de floculation » : pénicilline, puis séries régulières de bismuth suivant le schéma habituel.

En 1955 :	H8	—	—	—	—	
En 1956 :	H8	—	—	—	—	T I T 100 %

Faut-il admettre dans ces cas l'incapacité du traitement à faire disparaître du sérum l'immobilisine apparue à l'occasion de l'infection tréponémique récente, que cette incapacité tra-

duise un échec relatif de la thérapeutique, ou plutôt une persistance de fabrication d'anticorps malgré la disparition de la tréponématose; ou bien ne faut-il pas parfois envisager l'existence d'un T I T, reliquat d'une syphilis antérieure persistant invariable malgré la guérison clinique et sérologique confirmée par la réinfection. Ainsi pourrait-il en être dans le cas suivant :

OBSERVATION N° 19 : X... Oune, trente-sept ans.

Chancre en 1946, régulièrement traité, mais sans antibiothérapie. En septembre 1952, récive : nombreuse érosions suintantes du fourreau, examen à l'ultra-microscope positif. Traitement alors institué : pénicilline-retard 15 millions d'unités, puis bismuth en séries régulières.

13 septembre 1952 : H0 +++ +++ +++ +++

12 avril 1954 : H8 — — — —

23 mars 1957 : H8 — — + — T I T 100 %

Il est évident qu'un T I T pratiqué avant l'institution du traitement faciliterait la solution du problème.

Dans certains cas (B... Albert, B... Jeanine), il semble bien que le traitement antibiotique ait été insuffisant.

CHAPITRE II

Syphilis tardives

(Diagnostic cliniquement suspecté)

Dans les formes cliniques tardives de la syphilis, le test de Nelson est, en règle générale, très positif. Les tests pratiqués dans le service pour des lésions tertiaires *cutanées* ou *muqueuses* ont confirmé cette règle. Ainsi :

OBSERVATION N° 20 : *F... Abdelkader.*

Syphilides tuberculeuses ulcéro-croûteuses du coude droit.

Sérologie de réagine positive

T I T 100 %

OBSERVATION N° 21 : *D... Kaci.*

Ostéite syphilitique, présence de réagine et d'immobilisine :

H0 ++ 2 2 4 T I T 95 %

OBSERVATION N° 22 : *P... Victor.*

Gomme ulcérée du bras :

H8 — — — — T I T 100 %

Le test de Nelson est resté positif, comme d'ailleurs les réactions de flocculation dans le premier cas.

Il est classique que le T I T soit toujours positif dans les lésions tertiaires et le demeure, quel que soit le traitement institué. Cependant, B. DUPERRAT signale des cas de gommés syphilitiques à sérologie de réagine et T I T négatifs. Nous avons, personnellement, observé une lésion tibiale chez un militaire marocain, qui régressa remarquablement au traite-

ment spécifique (pénicilline 15 millions d'unités en quinze jours, puis bismuth en deux séries de quinze injections) entrepris sur des arguments radiologiques malgré des stigmates sérologiques (sérologie lipidique et T I T) absolument négatifs.

Dans des cas de syphilis *nerveuse*, nous avons pu observer certaines discordances d'un sujet à l'autre, portant sur le T I T, comme sur la sérologie traditionnelle.

OBSERVATION N° 23 : *M... Marcel, cinquante-deux ans.*

Tabès non évolutif.

Sérologie de réagine dissociée :

H8 +++ 2 4 4 T I T 100 %

OBSERVATION N° 24 : *B... Pierre, trente-trois ans.*

Paralysie générale.

Sérologie de réagine positive avec défaillance de la réaction de Kahn qualitative.

Sang : H0 — 1 2 8 T I T 100 %

L C R : H0

OBSERVATION N° 25 : *L... Maurice.*

Tabès non évolutif.

Sérologie de réagine constamment négative :

H8 — — — — T I T 61 %

OBSERVATION N° 26 : *M... Philippe.*

En 1919, syphilis secondaire avec sérologie très positive. Traité par cyanuré, stovarsol, arquéritol, de manière régulière. Sérologie négative en 1932.

En 1947, importantes céphalées, amaurose transitoire, B W très positif dans le liquide céphalo-rachidien. Le malade est impaludé à la Salpêtrière, puis régulièrement traité depuis cette date par pénicilline et séries de bismuth.

En 1948, B W négatif dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sérum.

En 1952, sérologie de réagine à nouveau négative.

Elle est négative en 1954 après traitement régulier.

H8 — — — — T I T 100 %

OBSERVATION N° 27 : *P... Camille, cinquante et un ans.*

En 1930, ulcération de la fourchette avec sérologie très positive. Le traitement consiste en cyanure, novar, arquéritol, bismuth.

En 1938, la sérologie classique est négative.

En 1956, l'examen neurologique objective un tabès certain. La sérologie classique est négative et le test de Nelson non concluant.

H8 — — — TIT 25 %

Ce dernier cas montre que le dogme de la positivité constante du TIT dans les syphilis anciennes peut se trouver en défaut. Il convient de souligner également la fréquente négativité des réactions sérologiques classiques dans ces cas et partant, l'importance de l'examen clinique et des recherches anamnestiques.

Cette négativité des réactions lipidiques, dans certains cas publiés par PAUTRIEL, ne fut qu'une négativité apparente, en rapport avec un phénomène de zone. Nous n'avons pas retrouvé de cas analogues.

Les réactions classiques les plus fidèles dans les syphilis tardives sont celles qui utilisent un antigène à la cardiolipine, et plus particulièrement les réactions de Kline et de Rein-Bossak. Leur positivité est toujours confirmée par le TIT et si elles sont défaillantes, cette réaction permet bien souvent d'étayer le diagnostic.

Au total, le TIT a, dans les syphilis tardives, un intérêt diagnostique. Dans la syphilis récente, au contraire, son intérêt est essentiellement d'ordre *pronostique*.

CHAPITRE III

Syphilis congénitale

Il est de règle d'effectuer, chez le nouveau-né dont les parents sont reconnus comme syphilitiques, un prélèvement sanguin au cordon pour examen sérologique. Différents cas peuvent se présenter :

a) Tantôt un traitement suffisamment fort a permis de prévenir la syphilis néo-natale :

OBSERVATION N° 28 : *G... Paulette, née le 22 décembre 1956.*

Son père a présenté en 1943 une syphilis primaire, non traitée, puis en 1946, des plaques muqueuses et une sérologie très positive : il a été traité depuis cette date, régulièrement.

La mère est traitée également depuis 1946, sa sérologie était alors très positive.

A la naissance, l'enfant ne présente cliniquement et sérologiquement aucun stigmate apparent de spécificité :

	H8	—	—	—	—	
A l'âge de six mois						TIT 9 %

b) Tantôt l'enfant présente à la naissance une infection tréponémique :

OBSERVATION N° 29 : *R.-A... Micheline.*

A la naissance, sérologie classique positive, sans signes cliniques. Malgré le traitement entrepris, les réactions lipidiques sont positives

aux contrôles ultérieurs, permettant d'éliminer le passage transplacentaire de la réagine.

A l'âge de huit ans, la sérologie de réagine s'est négativée.

Le T I T est à 49 %, non concluant.

Il est admis que l'immobilisine franchit plus facilement que la réagine la barrière placentaire et le T I T n'a pas grande valeur à la naissance pour trancher entre le transfert passif des réagines et la syphilis congénitale. Seule, la courbe sérologique, et plus particulièrement la courbe quantitative, permet le diagnostic.

De plus, un test de Nelson, négatif à la naissance, peut virer dans les mois suivants si le nouveau-né est syphilitique.

c) Le T I T peut encore dépister ou confirmer tardivement une syphilis congénitale ignorée :

OBSERVATION N° 30 : *C... Monique.*

La mère a une gomme syphilitique.

L'examen systématique de la fille à l'âge de dix ans montre l'existence d'une syphilis congénitale asymptomatique.

H8 — — 1 4 T I T 100 %

OBSERVATION N° 31 : *B... Pierre, douze ans.*

Kératite interstitielle.

H6 + 1 2 4 T I T 100 %

CHAPITRE IV

Découvertes sérologiques fortuites

Cet aspect de la sérologie représente actuellement un pourcentage important des découvertes de syphilis. Ainsi, les examens systématiques pratiqués dans le Service du Professeur F.P. MERKLEN, au cours de la période du 1^{er} janvier 1955 au 30 juin 1958, ont permis de dépister (C. MIKOL et S. COTTIN) :

- 127 syphilis purement sérologiques, asymptomatiques ;
- 219 syphilis primo-secondaires ;
- 54 syphilis tardives avec signes cliniques ;
- 5 syphilis congénitales.

1°. — ETUDE-GENERALE

Notre étude porte sur 346 sérums provenant d'examens systématiques et ayant donné des réactions sérologiques classiques suspectes.

a) SÉROLOGIE CLASSIQUE QUALITATIVE ET T I T.

1° Dans un premier lot.

Les réactions lipidiques qualitatives sont positives, avec positivité *concordante* des réactions d'hémolyse et des réactions de floculation.

Pour 206 sérums, le T I T a été :

- 181 fois, positif : supérieur à 80 % (87,8 % des cas);
- 7 fois, entre 50 et 80 % : positif (3,4 % des cas);
- 6 fois, entre 20 et 50 % : non concluant (2,9 % des cas);
- 12 fois, inférieur à 20 % : négatif (5,9 % des cas).

Il faut noter dès maintenant qu'un certain nombre de ces positivités concernent des sérums non syphilitiques mais pianiques, comme nous le verrons plus loin.

2° Dans un second lot.

Les réactions lipidiques présentent certaines *discordances*, tantôt des réactions d'hémolyse positives avec réactions de floculation négatives, tantôt — et le plus souvent — l'inverse.

Pour 112 sérums, le T I T a été :

- 76 fois, supérieur à 80 % : positif (67,8 % des cas);
- 2 fois, entre 50 et 80 % : positif (1,8 % des cas);
- 4 fois, entre 20 et 50 % : non concluant (3,6 % des cas);
- 30 fois, inférieur à 20 % : négatif (26,8 % des cas).

3° Dans un troisième lot.

Nous avons classé des sérums pour lesquels l'une ou plusieurs réactions ont « *accroché* » à certains contrôles, étant négatives d'autres fois.

Pour 28 sérums, le T I T a été :

- 16 fois, inférieur à 20 % : négatif (57,1 % des cas);
- 12 fois, supérieur à 80 % : positif (42,9 % des cas).

Il ressort essentiellement de ce bilan général que, ayant pris pour critère de négativité la négativité du T I T, le test de Nelson a permis :

— Dans le premier lot, d'éviter à 1 sujet sur 20 environ, faussement positif aux réactions de réagine, le traitement spécifique.

— Dans le second lot, d'éviter ce traitement à 1 sujet sur 4.

— Dans le troisième lot, au contraire, de reconnaître comme syphilitique et de traiter 1 sujet sur 3 environ, aux réactions de réagine douteuses. Il nous semble que là réside l'intérêt majeur du T I T : dans le contrôle des faibles positivités ou des positivités dissociées de la sérologie classique, lors d'examens systématiques de dépistage.

b) SÉROLOGIE CLASSIQUE QUANTITATIVE ET T I T.

Il s'agissait, dans les cas précités, de sérologie classique qualitative. Bien plus intéressante nous a semblé la mise en parallèle du T I T et des micro-réactions de floculation quantitatives (méthode des dilutions successives). Dans cette comparaison furent d'ailleurs éliminées les positivités du T I T d'origine pianique, que nous avons signalées à propos du premier lot (réactions classiques qualitatives globalement positives, mais de titre faible), en rapport avec une affection d'ailleurs ancienne.

Lorsque le titre de deux, au moins, sur les trois micro-réactions de floculation utilisées fut égal ou supérieur à 8 dils, le T I T fut positif, sauf dans 3 cas de lèpre à forme lépromateuse.

Citons, par exemple :

						T I T
V... Olga	H0	++	8	16	16	100 %
B... Mohamed	H0	+++	16	32	64	100 %
C... Marcel	H0	+++	4	16	16	100 %
A... Mohamed	H0	+	8	8	8	100 %
B... Octave	H0	+++	16	16	16	100 %
B... Jeanne	H0	++	4	8	8	100 %
R... Robert	H0	+++	16	16	32	100 %
C... Nicolas	H0	+++	16	16	32	100 %
D... Roger	H3	—	8	4	8	100 %
G... René	H4	++	16	8	16	87 %
D... Claire	H0	+++	8	8	16	100 %
C... Georgette	H7	+++	8	8	16	80 %
M... Claude	H2	+++	32	16	32	100 %
F... Dominique	H0	+++	16	16	32	100 %
D... Joseph	H0	+++	64	32	128	100 %
E... Latima	H0	+++	16	16	16	100 %

F... Paul	H2	++	4	8	16	100 %
G... Gilberte	H0	+++	16	16	32	100 %
J... Paul	H0	+++	16	16	16	100 %
J... René	H2	+++	2	8	8	100 %
L... Gabrielle	H0	++++	8	8	8	100 %
N... Ferdinand	H0	+++	32	32	128	100 %
S... Eugénie	H0	—	8	16	32	100 %
T... Pierre	H0	+++	8	16	32	100 %
V... Désiré	H0	++++	4	8	16	100 %
M... Léon	H0	+++	8	16	16	100 %
L... Roger	H0	+	8	16	16	100 %
B... Jean	H0	++	2	8	16	100 %
B... Alice	H0	+++	4	16	32	100 %

Il s'agit, rappelons-le, de découvertes sérologiques fortuites, asymptomatiques. Dans 3 cas de lèpre à forme lépromateuse, le T I T s'est montré, par contre, négatif, bien que le titre des réactions cardiolipidiques quantitatives fût parfois très élevé :

B... Joseph	H0	32	16	6	4	0 %
B... Louis	H0	1	16	8	16	9 %
B... Henri	H0	256	256	256	256	4 %

Quoi qu'il en soit, la constatation d'un titre de réagine élevé permet de se dispenser pratiquement de la recherche d'immobilisine, à titre diagnostique, en dehors de certaines affections telles que la lèpre.

c) T I T NON CONCLUANTS.

Il faut également souligner l'existence de certains cas douteux, où le T I T apparaît non concluant, ni positif, ni négatif. Bien que ces cas soient peu nombreux lorsque le test de Nelson est demandé à titre diagnostique (2,9 % des cas dans notre premier lot et 8,6 % des cas dans le second), il n'en demeure pas moins que dans les cas particuliers où il se pose, le problème thérapeutique est délicat. On ne peut entreprendre à la légère un traitement spécifique, d'autant plus que « l'épreuve du traitement » n'apporte aucun argument de valeur dans une syphilis à sérologie peu positive ou dissociée. Exemples :

OBSERVATION N° 32 : C... Yves.

Au cours d'un examen pré-nuptial, la sérologie « accroche » :

19 janvier 1957 : H7 ++ — — —

26 janvier 1957 : H8 +++ — — +

Dans les antécédents, on ne relève ni chancre, ni roséole, ni blennorrhagie, ni traitement antibiotique.

4 février 1957 : TIT 55 %

11 mars 1957 : H8 ++ — — —

OBSERVATION N° 33 : Y... Jean.

Aucun antécédent vénérien suspect ne peut être retenu :

H8 + — — — TIT 54 %

OBSERVATION N° 34 : D... Henriette.

Découverte sérologique à l'occasion d'un zona en février 1952.

21 janvier 1952 : H0 ++ 8 8 16

Reçoit alors 10 millions d'unités de pénicilline, puis une cure de bismuth.

En juin 1952, 9 millions de pénicilline, puis bismuth. Cependant, le titre des réactions de floculation ne varie pas :

11 janvier 1954 : H0 ++ 8 8 16 TIT 11 %

22 janvier 1955 : H0 ++ 8 8 16

13 septembre 1955 : H0 ++ 8 8 16

Le pourcentage du TIT pratiqué en 1954 paraît assez peu vraisemblable en raison du titre des réactions lipidiques.

13 août 1956 : H3 +++ 8 8 16 TIT 100 %

OBSERVATION N° 35 : C... Raymond.

Découverte sérologique à l'occasion d'une surdité :

H6 — ± + + TIT 48 %

OBSERVATION N° 36 : A... Gabriel.

Découverte sérologique fortuite au cours d'une hospitalisation pour paralysie faciale périphérique.

29 mai 1956 : H8 — — ± — TIT 32 %

12 juin 1956 : H8 — ± — — TIT 2 %

OBSERVATION N° 37 : *L.-G... Lucette.*

Découverte sérologique fortuite à l'occasion d'un examen prénuptial.

H8 + — ± — TIT 20 %

OBSERVATION N° 38 : *F... Pierre.*

Découverte fortuite, lors d'un examen prénuptial à quarante-huit ans. Aucun antécédent vénérien connu. Aucun traitement antibiotique.

H7 + — — — TIT 42 %

La seule conduite « *valable* » dans ces cas semble bien être la seule surveillance. Tout au plus, peut-on parfois suspecter l'erreur de laboratoire, mais bien souvent les contrôles ultérieurs eux-mêmes n'enlèvent pas le doute.

2°. — LES POSITIVITES NON SYPHILITIQUES

De nombreuses publications — plus particulièrement en Amérique, où la positivité d'une sérologie semble facilement retenue, pour une seule réaction, parfois, faiblement et isolément positive — ont fait qu'une véritable crise de confiance s'est manifestée à certain moment à l'égard de la sérologie traditionnelle, à qui l'on reprochait son manque de spécificité et ses positivités disparates dans nombre d'affections, en dehors de la syphilis.

Outre certaines fautes de prélèvement du sérum, certaines erreurs de laboratoire, la mauvaise qualité éventuelle des réactifs, que nous ne retiendrons pas (car il suffit d'un simple contrôle pour relever l'erreur), il était devenu classique d'incriminer comme causes de positivité en dehors des tréponématoses bon nombre d'affections telles que :

- des spirochétoses : fièvre récurrente, sodoku, leptospirose ictéro-hémorragique ;
- des spirilloses : angine de Vincent, ulcère phagédénique des pays chauds ;
- des leishmanioses : kala-azar, leishmaniose américaine ;

- des rickettsioses : typhus exanthématique, fièvre pourprée;
- des trypanosomiasés : maladie du sommeil, mal de Caderas, dourine.

Devaient encore retenir l'attention : le paludisme ; la lèpre ; la vaccine ; la pneumonie atypique ; la lymphogranulomatose vénérienne ; le lupus érythémateux ; l'hépatite infectieuse ; la tuberculose ; la pneumonie à pneumocoques, l'endocardite subaiguë, la scarlatine, la rougeole, le chancre mou, la grossesse...

Pratiquement, dans notre étude, dans la majorité des cas où un TIT négatif nous a permis de corriger une réaction de réagine positive, il n'a pas été possible d'incriminer une affection quelconque. Il convient d'ailleurs de souligner que le pourcentage des fausses positivités est faible si l'on ne retient systématiquement comme positive une sérologie de réagine qui « *accroche* » périodiquement et partiellement.

Bien entendu, le pian, au même titre que la syphilis, donne des réactions de réagine et d'immobilisine positives.

Une série de 12 pian, étudiés par G. SOLENTE et C. MIKOL, a donné les résultats suivants :

OBSERVATION N° 39 : *T... Albert, trente et un ans.*

Originaire du Dahomey. Lésions au genou à l'âge de dix ans. Persistance d'une kératose plantaire.

H4 +++++ 1 2 2 TIT 100 %

OBSERVATION N° 40 : *M... Emile, vingt-sept ans.*

Originaire du Cameroun. Pian généralisé dans l'enfance.

H0 +++ — 1 4 TIT 100 %

OBSERVATION N° 41 : *A... Laurent.*

Originaire de Côte-d'Ivoire. Pian généralisé entre sept et dix ans. Persistance d'une cicatrice hypochromique du bras droit.

H8 +++ — + + TIT 88 %

OBSERVATION N° 42 : *Q. Cyprien, vingt-sept ans.*

Originaire du Dahomey. Pian généralisé à sept ans.

H0 +++ 64 64 128 T I T 100 %

OBSERVATION N° 43 : *Z... Joseph, vingt-sept ans.*

Originaire du Cameroun. Pian par inoculation intentionnelle.

H0 ++ 8 4 16 T I T 100 %

OBSERVATION N° 44 : *A... François, vingt-deux ans.*

Originaire de la Côte-d'Ivoire. Pian-crabe tardif. Cicatrice au pied.

H0 +++ ± 2 4 T I T 100 %

OBSERVATION N° 45 : *B... Alfredi.*

Originaire de la Côte-d'Ivoire. Pian à six ans.

H0 — — 2 2 T I T 100 %

OBSERVATION N° 46 : *A... Fattoh.*

Originaire de Guinée. Pian dans l'enfance. Cicatrices aux cuisses.

H7 + — 1 4 T I T 100 %

OBSERVATION N° 47 : *Z... Albert, vingt-neuf ans.*

Originaire de Côte-d'Ivoire. Pian dans l'enfance.

H8 — — — + T I T 97 %

OBSERVATION N° 48 : *S... Issor, trente ans.*

Originaire de Côte-d'Ivoire. Pian ancien.

H3 + — 1 2 T I T 100 %

OBSERVATION N° 49 : *C... Bahord, vingt-huit ans.*

Originaire de Côte-d'Ivoire. Pian du pied à neuf ans.

H6 +++ — 1 1 T I T 100 %

Dans ces cas, il faut souligner la positivité concordante de la sérologie de réagine et du T I T. Certes, il ne s'agit pas de syphilis, mais d'une affection voisine, *Treponema pallidum* et *Treponema pertenue* ayant une parenté antigénique certaine.

3°. — EVOLUTION APRES TRAITEMENT DES DECOUVERTES SEROLOGIQUES

Dans les cas où le diagnostic de syphilis a été retenu, après traitement, l'allure évolutive de la sérologie lipidique traditionnelle et du T I T est la même qu'en cas de syphilis cliniques.

— Lorsque le titre des réactions quantitatives de réagine est élevé, l'évolution peut être celle d'une syphilis clinique récente et de pronostic favorable.

— Lorsque le titre de la sérologie traditionnelle est faible et le T I T très positif, il s'agit très vraisemblablement de syphilis ancienne et la négativation de la sérologie traditionnelle n'est généralement pas obtenue. Faute de T I T quantitatif, de réalisation trop délicate, il n'est pas possible, d'autre part, d'apprécier une éventuelle modification du titre de l'immobilisine.

On a quelquefois la surprise de découvrir, dans les syphilis sérologiques anciennes, traitées ou non, un T I T négatif. Ainsi :

OBSERVATION N° 50 : *E... Marie, soixante-six ans.*

Depuis 1927, sérologie de réagine positive, irréductible malgré le traitement.

En 1952 : T I T 100 %

En 1955 : T I T 2 % puis 4 % à un second contrôle.

S'agit-il d'une fausse réaction biologique durable, avec une erreur dans l'évaluation du taux d'immobilisine en 1952, ou de la persistance de réagine après l'immobilisine ? Le problème est actuellement insoluble.

CONCLUSIONS

La sérologie traditionnelle de *réagine* et la sérologie moderne d'*immobilisine* présentent des différences fondamentales dans leur principe et le matériel qu'elles mettent en œuvre. Les antigènes des réactions d'hémolyse et de floculation sont empiriques et sans rapport direct d'origine avec le tréponème, bien qu'ils permettent de déceler un anticorps antilipidique, dont l'apparition dans l'organisme est provoquée par l'infection tréponémique. Le test de Nelson emploie comme antigène le tréponème vivant et virulent même et décèle par son immobilisation un anticorps différent, l'*immobilisine*.

Les résultats de ces deux sérologies ne sont pas forcément concordants, car l'évolution de la *réagine* et de l'*immobilisine* au cours de la syphilis, traitée ou non, n'est pas parallèle : au début de l'infection, la *réagine* précède l'*immobilisine* ; après un traitement correct, appliqué après leur apparition, elle disparaît, en règle la première. Dans les syphilis anciennes, latentes ou symptomatiques, l'*immobilisine* persiste souvent inchangée malgré la thérapeutique alors que le taux de *réagine* peut être faible, parfois nul, de sorte que le test de Nelson peut rester positif alors que la sérologie classique s'est négative.

Cette *discordance* objective la pluralité des anticorps du sérum dans la syphilis ; elle ne diminue pas la valeur de la sérologie traditionnelle, valeur que confirme au contraire toute la sérologie moderne.

Certains problèmes posés par ces discordances restent cependant difficiles à résoudre, mettant en cause sans doute les facteurs qui commandent la production de la *réagine* et de l'*immobilisine* et la signification exacte de la persistance ou de la disparition de ces anticorps par rapport à la guérison

de l'infection tréponémique. Il n'est pas plus possible d'affirmer la persistance de l'infection chez un sujet présentant de façon durable un test de Nelson positif, que de l'éliminer avec une certitude absolue du fait de sa négativation.

La fréquence des tests d'immobilisation d'interprétation *discutable*, autour de 50 %, est à souligner. Comme pour nombre de réactions biologiques, la fixation de la limite qui permet d'affirmer la positivité ou la négativité reste des plus discutables : quel que puisse être le pourcentage d'immobilisation adopté pour la positivité du test de Nelson, les variations inhérentes à l'emploi d'un antigène aussi difficilement standardisable qu'une suspension de tréponèmes vivants et les difficultés techniques exposent, pour les cas limites, à faire considérer, d'un examen à l'autre, un même sérum soit comme positif, soit comme négatif. Cependant c'est surtout chez les syphilitiques traités que se rencontrent ces résultats d'interprétation discutable.

Quel que puisse être l'intérêt du test de Nelson dans les cas douteux, à sérologie de réagine quantitativement faible et de résultat dissocié dans l'emploi parallèle de réactions diverses, il ne faut pas ignorer les limites de ses possibilités et ses incertitudes.

La confrontation des résultats à laquelle nous nous sommes livrés confirme que lorsque la sérologie traditionnelle de réagine est, quantitativement, fortement positive et positive parallèlement dans toute une batterie de réactions, il n'est guère nécessaire de rechercher la positivité d'un test de Nelson. Cependant, nous avons pu relever quelques exceptions à cette règle, notamment dans la lèpre.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MERKLEN

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- DEMANCHE (R.). — (*Précis de Technique du Séro-Diagnostic de la Syphilis* 1952, Doin, éditeur.)
- GASTINEL (P.). — (*Précis de Bactériologie Médicale*, 1957, Masson, éd.)
- HARDY (N.), BORNAND (G.), DUREL (P.). — La réaction de fixation du complément en présence d'antigène tréponémique (souche Reiter), résultats en comparaison avec le test d'immobilisation. (*Bull. Soc. Fr. Der. Syph.*, 1955, 62, pp. 55-58.)
- MIKOL (C.). — Spécificité de la sérologie de la syphilis et réaction universelle de Kahn. (*Thèse*, Paris, 1955, n° 598, 224 pages.)
- PAGES (F.), MANY (P.). — Signification pratique des discordances observées entre le test de Nelson et la sérologie de réagine. (*Presse Médicale*, 1958, 66, pp. 22-24.)
- THIVOLET (J.), ROLLAND (M.). — Utilisation du test d'immobilisation des tréponèmes de Nelson-Mayer dans le domaine de la syphilis sérologique latente. (*Presse Médicale*, 1956, 64, p. 497.)
- VAISMAN (A.), HAMELIN (A.), VAISMAN (H.). — Trois années de pratique du test d'immobilisation du *Treponema pallidum* (méthode de Nelson et Mayer). (*Presse Médicale*, 1954, 62, pp. 1.074-1.075.)

